

11-917-A-20

Vasoactifs artériels

O. Dahan, A. Bura-Rivière

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est la conséquence d'une oblitération progressive, par l'athérosclérose, des artères destinées à la vascularisation des membres inférieurs. Elle se manifeste par une insuffisance d'oxygénation tissulaire au cours de l'effort (stade de claudication artérielle intermittente ou d'ischémie d'effort) ou au repos (stade d'ischémie critique chronique). Chez les patients atteints de cette pathologie, l'administration d'un antiagrégant plaquettaire, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'une statine, ainsi que la lutte contre les facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie) permettent de diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire. En complément de cette attitude thérapeutique, l'emploi de médicaments symptomatiques appelés « vasoactifs » est possible. Leur indication reste limitée aux patients avec une claudication intermittente, ne justifiant pas d'un geste de revascularisation, dont la gêne fonctionnelle reste importante malgré un traitement médical optimal prolongé et correctement suivi. Seul l'iloprost a montré un intérêt chez les patients en ischémie critique chronique non revascularisable.

Mots-clés : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; Vasoactifs artériels ; Claudication intermittente ; Ischémie critique chronique

Plan

Définition

Les « vasoactifs » artériels, parfois nommés à tort « vasodilatateurs », sont des médicaments dont le but est d'améliorer la perfusion tissulaire. Il s'agit d'un ensemble hétérogène de molécules n'ayant en commun ni la structure pharmacologique ni le mode d'action.

Ces médicaments ont été testés, avec des résultats disparates, dans plusieurs situations cliniques dans lesquelles il existe une altération de la vascularisation musculaire et tissulaire.

Seule leur indication dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est détaillée ici.

Pentoxifylline (Pentoxil®, Flexital®, Pentox®, Torental®)

La pentoxifylline est un dérivé de la méthylxanthine (comme la théophyline, la théobromine et la caféine), qui inhibe de façon non sélective la phosphodiestérase, enzyme qui dégrade l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) en AMP.

C'est un agent hémoréologique, responsable donc d'une diminution de la viscosité du sang et du plasma, par augmentation de la déformabilité des érythrocytes et des leucocytes, ainsi que par un effet antiagrégant sur les plaquettes. Il inhibe aussi l'adhésion et l'activation des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium vasculaire et la concentration de fibrinogène [1].

Une méta-analyse publiée en 2009 de 43 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés, a montré une augmentation statistiquement significative de 50 mètres de la distance de marche maximale, sous pentoxifylline, en comparaison avec le placebo [2].

Une autre méta-analyse Cochrane, publiée en 2012, portant sur 33 articles et 2880 patients souffrant de claudication, n'a pas pu tirer de conclusion sur l'efficacité de la pentoxifylline contre placebo, en raison d'une grande hétérogénéité des résultats [3].

Une étude randomisée contrôlée, comprenant 471 patients, a comparé la pentoxifylline au cilostazol et au placebo. Aucune différence n'a été observée en termes de diminution de douleurs ou d'augmentation de distance maximale de marche dans le groupe pentoxifylline contre placebo, alors que le cilostazol augmentait cette distance [4].

Deux études ont évalué la pentoxifylline à la dose de 600 mg deux fois par jour dans l'ischémie critique. Dans la première, la perfusion a été associée à une réduction des douleurs de repos [5]. L'autre n'a pas démontré de bénéfice significatif du traitement comparativement au placebo [6].

En 2006, le rapport de la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) a estimé que le service médical rendu de la pentoxifylline, au vu des données de la littérature, était insuffisant, que ce soit dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI, dans l'amélioration des manifestations douloureuses des artériopathies en poussées ischémiques non revascularisables ou en association avec un traitement chirurgical [7]. Ce produit n'est plus commercialisé en France depuis 2010, mais il est toujours disponible aux États-Unis.

Volume 9 > n°4 > novembre 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(14)59572-1

Naftidrofuryl (Praxilène®)

C'est un antagoniste de la 5-hydroxytryptamine (5HT) qui augmente le métabolisme aérobie du tissu en hypoxie et réduit l'agrégation érythrocytaire et plaquettaire.

Il a été utilisé en Europe pour traiter la claudication intermittente artérielle pendant plus de 20 ans.

Dans une analyse rétrospective de cinq articles incluant 888 patients, publiée en 1994, la distance de marche sans douleur était statistiquement augmentée, avec une amélioration moyenne d'environ 30 mètres par rapport au placebo [8].

Quelques désordres digestifs, dont l'œsophagite, sont les effets indésirables les plus fréquemment observés avec cette molécule.

La commission de transparence de la HAS de 2005, au vu des données de la littérature, a estimé que le service médical rendu du naftidrofuryl, dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI, était insuffisant pour justifier un remboursement. L'amélioration de la distance de marche n'a pas été jugée cliniquement significative dans le groupe naftidrofuryl par rapport au placebo [9].

Buflomédil (Fonzylane®)

Par son effet adrénolytique $\alpha 1$-$\alpha 2$, il provoque une réduction du tonus artériolaire. Il présente aussi un effet antiagrégant plaquettaire, un effet hémoréologique et augmente la perméabilité des canaux calciques.

Une méta-analyse contrôlée, publiée en 2008, portant sur 2078 patients, a retrouvé une amélioration significative des symptômes d'ischémie à l'effort, en comparaison avec le placebo [10].

Une méta-analyse Cochrane publiée dans la même année a montré cependant que ces résultats se révélaient modérément positifs, en raison de quelques biais de publication [11].

Le buflomédil a été retiré du marché en février 2011 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) (devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]), à la suite d'une alerte de la commission de transparence de la HAS [12]. La balance bénéfice-risque du buflomédil dans le traitement de la claudication intermittente a été jugée défavorable au regard de son efficacité faible et mal démontrée, de la persistance d'effets indésirables graves neurologiques (crises convulsives, myoclonies, tremblements, vertiges, troubles de l'équilibre) et cardiaques (ralentissement de la conduction ventriculaire), pouvant conduire au décès.

Cilostazol (Pletal®)

Le cilostazol est un inhibiteur de la phosphodiestérase de type III qui augmente la concentration intracellulaire d'AMPc. Il possède des propriétés d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, de la formation du thrombus, de la prolifération des cellules musculaires lisses. Il présente aussi un effet vasodilatateur.

Dans une analyse de neuf études (portant sur 1258 patients claudicants) comparant le cilostazol avec un placebo, le groupe substance active était associé à une amélioration absolue de la distance de marche de 42,1 mètres ($p < 0{,}001$) sur une moyenne de suivi de 20 mois [2].

Dans une autre méta-analyse, la distance maximale de marche augmentait en moyenne de 36 mètres avec le cilostazol à la dose de 50 mg par jour et de presque le double avec 100 mg (environ 70 mètres) [13].

Dans une étude, le cilostazol était supérieur au placebo et à la pentoxifylline [4].

L'emploi de cette molécule est responsable d'effets indésirables fréquents peu graves, mais gênants, comme des céphalées, diarrhées, palpitations et lipothymies.

Commercialisé depuis 1999 aux États-Unis dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente, il a fait l'objet d'une alerte à la suite de l'association entre l'administration de milrénone (un autre inhibiteur de la phosphodiestérase) et de surmortalité cardiaque chez l'insuffisant cardiaque [14]. Des études ad hoc ont été menées pour étudier le surrisque de mortalité avec le cilostazol chez les patients claudicants. Dans ces études, 2000 patients ont été suivis pendant six mois, sans montrer de surmortalité cardiovasculaire par rapport au placebo (0,6 contre 0,5 %). La survenue d'un infarctus du myocarde était de 1,5 % dans le groupe cilostazol contre 1,7 % avec le placebo [15]. Malgré ces résultats, la Food and Drug Administration (FDA), en 2005, a restreint par prudence l'utilisation de la molécule chez les insuffisants cardiaques.

En France, c'est début 2009 que ce produit a été commercialisé comme traitement symptomatique de la claudication artérielle, mais cette commercialisation n'a été que de courte durée puisque le produit a été retiré du marché par le laboratoire en 2010. Il est toujours en vente aux États-Unis.

Prostanoïdes (Ilomedine®)

Le groupe des prostanoïdes inclut les prostaglandines, dont la prostaglandine-E1 (PGE1) et les dérivés stables des prostacyclines comme l'iloprost, le béraprost et le ciprostene.

Ils entraînent tous une vasodilatation et une inhibition de l'agrégation plaquettaire par activation de l'adénylate cyclase et augmentation de l'AMPc.

Ces molécules ont été initialement évaluées dans de multiples essais contrôlés, d'abord par voie intra-artérielle puis en perfusion intraveineuse intermittente pour 7 à 28 jours, contre placebo, dans le traitement de l'ischémie critique chez les patients non revascularisables. Les critères de jugement étaient la cicatrisation des ulcères, le contrôle de la douleur ou la consommation d'analgésiques.

L'Ischemia Cronica degli Arti inferiori (ICAI) Study Group a publié en 1999 une étude randomisée chez 1560 patients, où la perfusion intraveineuse de 60 mg de prostaglandine (sous la forme d'alprostadil-α-cyclodextrine) a été comparée avec un placebo. Les résultats montrent une incidence des événements combinés (persistance de l'ischémie critique, amputation majeure, infarctus et accident vasculaire cérébral) favorable au traitement à la sortie de l'hôpital (risque relatif [RR] : 0,87 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,81–0,93 ; $p < 0{,}001$), mais aucune différence significative en termes de décès ou d'amputation majeure à six mois (RR : 0,92 ; IC 95 % : 0,83–1,61 ; $p = 0{,}074$) [16].

Une revue Cochrane [17] a montré que l'iloprost par voie intraveineuse a une efficacité modérée à moyen terme (14 semaines) sur la réduction des douleurs ischémiques (RR : 1,52 ; IC 95 % : 1,19–1,99) et sur la guérison des ulcères (RR : 1,8 ; IC 95 % : 1,29–2,5), chez des patients en ischémie critique. Un résultat favorable sur les amputations majeures (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,6–1,03) était aussi retrouvé sur un suivi moyen de 21 semaines, sans réduction des amputations totales.

L'évaluation d'une forme orale de l'iloprost, à la dose de 50 à 200 μg par jour, n'a pas montré plus d'amélioration de la survie ni de diminution du taux d'amputation à un an [18].

Aucun résultat significatif ne peut être avancé sur l'efficacité à long terme et sur la sécurité des différents prostanoïdes dans cette indication.

Peu d'études ont évalué et démontré l'efficacité des prostanoïdes dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente.

Une étude portant sur 80 patients claudicants démontrait que la PGE1, en injection intraveineuse cinq jours par semaine sur quatre semaines, augmentait la distance de marche à la fin du traitement (28 mètres, *inquartile range* [IQR] 81 contre 4,5 mètres, IQR 20 pour le placebo ; $p < 0{,}01$). Cette augmentation se maintenait jusqu'à huit semaines (35 mètres contre –11,2 mètres ; $p < 0{,}01$) avec amélioration de la qualité de vie [19]. Une revue de la littérature a été effectuée en 2004 par le groupe Cochrane, mais la qualité des études sélectionnées ne permettait pas de conclure [20].

Il faut remarquer que la voie d'administration intravasculaire est d'utilisation difficile chez les patients au stade de claudication intermittente, car ils ne sont que rarement hospitalisés. Pour pallier ce problème, des analogues oraux ont été développés. Une étude randomisée en double aveugle contre placebo, chez 897 patients au stade de claudication intermittente suivis

pendant un an, a évalué l'emploi du béraprost à la dose de 40 µg trois fois par jour [21]. Aucune différence significative n'a été observée sur la distance de marche maximale, sur la distance de marche sans douleur ou sur la qualité de vie à trois et six mois. En revanche, une réduction significative des événements cardiovasculaires combinés (décès cardiovasculaires et infarctus du myocarde) a été observée dans le groupe béraprost ($p = 0{,}01$).

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation sur l'utilisation des prostanoïdes dans la claudication intermittente.

Du fait de l'absence de preuve de leur efficacité dans la réduction des événements majeurs à long terme, l'utilisation des prostanoïdes ne doit être réservée qu'aux patients en ischémie critique non revascularisable.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les céphalées, le flush, les nausées et vomissements, les diarrhées. Ces effets sont environ trois à cinq fois plus fréquents qu'avec le placebo et concernent 13 à 20 % des patients.

Autres thérapeutiques

D'autres médicaments ont été évalués dans l'artériopathie, comme des suppléments nutritionnels (ginkgo biloba, carnitine, L-arginine, vitamine E, niacinate d'inositol), le défibrotide, le cyclandélate et le vérapamil :

- le ginkgo biloba est une herbe incluant des flavonoïdes et des trilactones terpines comme les ginkgolides. Son action principale est de diminuer l'agrégation des érythrocytes, la viscosité sanguine et l'inhibition du *platelet activating factor* (PAF). Une revue récente de 14 études portant sur 739 patients claudicants n'a pas retrouvé de bénéfice clinique significativement évident du ginkgo biloba, comparé au placebo [22] ;
- le propionyl-L-carnitine et la carnitine sont des cofacteurs du métabolisme musculaire squelettique. Ce métabolisme est altéré chez les patients claudicants avec accumulation d'acylcoenzyme A et d'acylcarnitine. Carnitine et propionyl-L-carnitine augmentent l'apport de L-carnitine au muscle et ainsi pourraient améliorer la capacité physique des patients. Une étude multicentrique européenne incluant 485 patients claudicants n'a pas montré de différence significative contre placebo sur la distance de marche ou la qualité de vie [23] ;
- la L-arginine, précurseur de l'oxyde nitrique (NO), synthétisé dans l'endothélium vasculaire, induit vasodilatation et inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'augmentation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). La vasodilatation médiée par le NO est altérée chez l'artériopathe. La L-arginine rétablirait cette vasodilatation ;
- la vitamine E est un lipide soluble antioxydant qui protège les acides gras polyinsaturés (AGPI) de l'oxydation. Elle améliorerait la déformabilité des érythrocytaires dans la microcirculation à cause de l'action sur les AGPI contenu dans la membrane des érythrocytes.

Aucune étude portant sur un nombre important de patients n'a évalué ces deux dernières molécules [24–28].

■ Stratégie d'utilisation des vasoactifs

L'AOMI est une manifestation fréquente de l'athérosclérose marquée par une dégradation significative de la qualité de vie et de déambulation. Elle est associée à un haut risque de morbimortalité cardiaque.

Dans le registre REACH, 68 236 patients ont été inclus, dont 55 814 avec une maladie vasculaire athérothrombotique établie (coronaropathie, AOMI, maladie cérébrovasculaire) et 12 422 possédant trois ou plus de facteurs de risque cardiovasculaires. L'incidence à un an du critère combiné (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour événement athérothrombotique) augmente avec le nombre de territoires artériels symptomatiques : il est de 5,3 % chez les patients avec trois facteurs de risque cardiovasculaires de 12,6 %, 21,1 % et 26,3 % chez les patients avec l'atteinte d'un, deux ou trois territoires ($p < 0{,}001$) [29].

Les recommandations internationales européennes et américaines s'accordent sur la nécessité d'instaurer, chez des patients avec une artériopathie symptomatique, une thérapeutique de prévention secondaire au même titre que les patients avec une cardiopathie ischémique ou ceux ayant eu un accident vasculaire cérébral ischémique [30, 31]. La méta-analyse Antithrombotic Trialists Collaboration (ATT) et l'étude Clopidogrel versus Aspirine in Patients at Risk for Ischemic Events (CAPRIE) ont très nettement montré un bénéfice en termes de morbi-mortalité de l'aspirine et du clopidogrel sur cette catégorie de patient [32, 33]. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [34, 35] et les statines [36] ont montré aussi leurs effets bénéfiques sur la survie cardiovasculaire.

L'administration de statines ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) s'est révélée aussi efficace sur l'amélioration des symptômes de claudication [37]. Une publication [38] montre que l'administration de ramipril à la dose de 10 mg/j dans une étude en double aveugle contre placebo permet d'obtenir à six mois une augmentation du temps de marche sans douleur, du temps maximum de marche, de la distance et de la vitesse de marche (augmentation de 75 secondes [IC 95 % : 60–89 secondes ; $p < 0{,}001$; 255 secondes ; IC 95 % : 215–295 secondes ; $p < 0{,}001$; 13,3 % ; IC 95 % : 11,9–15,2 respectivement]). Le score de qualité de vie *short form* (SF)-36 était aussi amélioré de 8,2 (Hodges-Lehmann IC 95 % : 3,6–11,4 ; $p = 0{,}02$).

Le traitement le plus efficace pour améliorer les symptômes et augmenter la mobilité des patients artériopathes est un programme spécifique de marche, supervisé par un spécialiste. Cette réhabilitation à la marche permet d'augmenter la distance de marche de 50 à 200 % et devrait être proposée idéalement à tous les patients claudicants en raison de son efficacité et de ses faibles risques. Une méta-analyse de huit essais, comprenant 319 patients, a montré une augmentation significative de la distance de marche maximale en moyenne de plus de 150 mètres dans le groupe supervisé [39]. Des programmes d'éducation thérapeutique sur la « bonne façon de marcher » permettent aux patients d'améliorer leur qualité de vie et la compréhension de leur maladie.

Des médicaments potentiellement capables d'améliorer les symptômes dits « vasoactifs » sont aussi disponibles. Leur prescription doit être limitée et ne se conçoit que chez des patients avec une claudication intermittente ayant déjà reçu un traitement médical et une rééducation à la marche prolongée, dont la gêne fonctionnelle reste importante, sans pour autant nécessiter un geste de revascularisation (Fig. 1). Un traitement peut être alors prescrit pour une durée limitée (six mois) et peut être poursuivi en cas d'amélioration franche des symptômes. Cependant, en aucun cas leur utilisation ne doit se substituer, ni dans le pilulier, ni dans l'esprit du patient ou du médecin, aux fondamentaux ayant démontré leur efficacité sur la réduction d'événements cardiovasculaires graves. L'iloprost, quant à lui, conserve une petite indication chez le patient non revascularisable en ischémie critique, sans pour autant améliorer le pronostic en termes d'amputation de membre ou de survie.

■ Conclusion

L'AOMI est un réel problème de santé publique en raison du pronostic sévère de la maladie, des nombreuses comorbidités et du risque cardiovasculaire associés. Une prise en charge diagnostique précoce, un suivi spécialisé et la prescription systématique d'un antiagrégant plaquettaire, d'une statine et d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone permettent d'améliorer le pronostic de la maladie, de prévenir les complications et d'améliorer les symptômes. Si la gêne fonctionnelle persiste, des médicaments vasoactifs peuvent être utilisés ponctuellement. Seul le naftidrofuryl a actuellement l'autorisation de mise sur le marché en France.

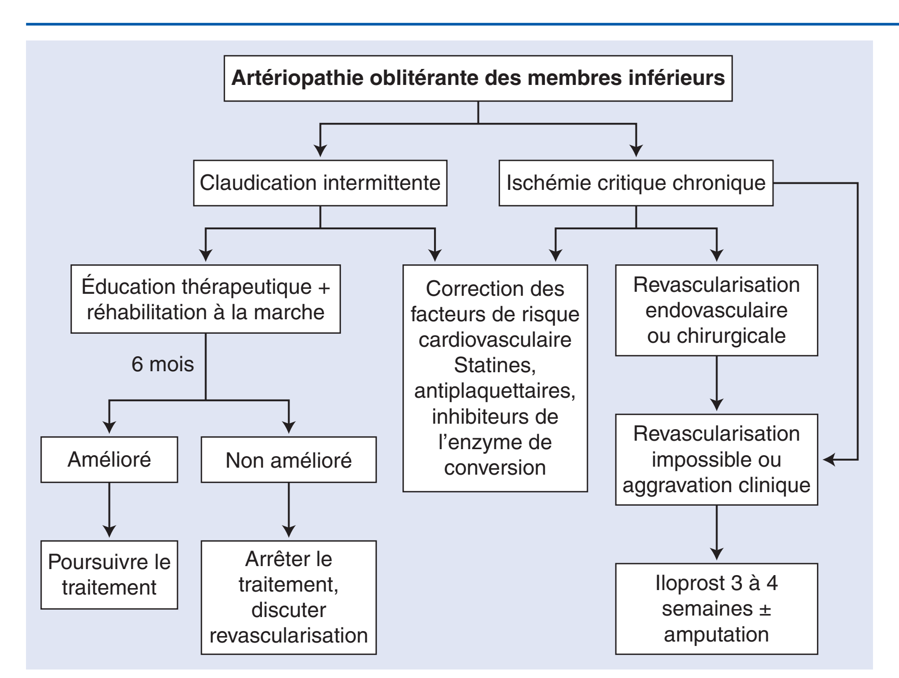


Figure 1. Arbre décisionnel. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Les prostanoïdes, en particulier l'iloprost, peuvent être utilisés dans l'ischémie critique non revascularisable, même si le bénéfice à long terme en termes d'amputation ou de survie n'est pas démontré.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

[1] Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994;**30**:603–21.

[2] Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;**38**:463–74.

[3] Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD005262.

[4] Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson 2nd RW, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;**109**:523–30.

[5] The European Study Group. Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;**9**:426–36.

[6] Norwegian Pentoxifylline Multicenter Trial Group. Efficacy and clinical tolerance of parenteral pentoxifylline in the treatment of critical lower limb ischemia. A placebo controlled multicenter study. *Int Angiol* 1996;**15**:75–80.

[7] HAS. Commission de transparence sur les spécialités TORENTAL. Juillet 2006.

[8] Lehert P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;**23**(Suppl. 3):S48–52.

[9] HAS. Commission de transparence sur les spécialités PRAXILENE. Novembre 2005.

[10] Leizorovicz A, Becker F, Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;**117**:816–22.

[11] de Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000988.

[12] HAS. Commission de transparence sur les spécialités FONZYLANE. Février 2011.

[13] O'Donnell ME, Badger SA, Sharif MA, Young IS, Lee B, Soong CV. The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2009;**49**:1226–34.

[14] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:1468–75.

[15] Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;**344**:1608–21.

[16] The ICAI Study Group. Ischemia Cronica degli Arti Inferiori. Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. *Ann Intern Med* 1999;**130**:412–21.

[17] Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006544.

[18] The Oral Iloprost in severe Leg Ischaemia Study Group. Two randomised and placebo-controlled studies of an oral prostacyclin analogue (Iloprost) in severe leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;**20**:358–62.

[19] Belch JJ, Bell PR, Creissen D, Dormandy JA, Kester RC, McCollum RD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997;**95**:2298–302.

[20] Reiter M, Bucek RA, Stümpflen A, Minar E. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000986.

[21] Mohler 3rd ER, Hiatt WR, Olin JW, Wade M, Jeffs R, et al. Treatment of intermittent claudication with beraprost sodium, an orally active prostaglandin I2 analogue: a double-blinded, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1679–86.

[22] Nicolaï SP, Kruidenier LM, Bendermacher BL, Prins MH, Teijink JA. Ginkgo biloba for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006888.

[23] Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1618–24.

[24] Peters H, Kieser M, Hölscher U. Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication–a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *Vasa* 1998;**27**:106–10.

[25] Caccese D, Praticò D, Ghiselli A, Natoli S, Pignatelli P, Sanguigni V, et al. Superoxide anion and hydroxyl radical release by collagen-induced platelet aggregation–role of arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost* 2000;**83**:485–90.

[26] Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997;**95**:411–4.

[27] Girolami B, Bernardi E, Prins MH, ten Cate JW, Prandoni P, Hettiarachchi R, et al. Antithrombotic drugs in the primary medical management of intermittent claudication: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1999;**81**:715–22.

[28] Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1336–44.
[29] Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;**30**:2318–26.
[30] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease–summary of recommendations). *J Vasc Interv Radiol* 2006;**17**:1383–97 [quiz 1398].
[31] Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2851–906.
[32] Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;**373**:1849–60.
[33] Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vasc Med* 1998;**3**:257–60.
[34] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**: 145–53.
[35] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;**358**:1547–59.
[36] Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**: 2005–16.
[37] Mohler 3rd ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;**108**:1481–6.
[38] Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, Leicht A, Pappas E, Blombery P, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;**309**: 453–60.
[39] Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005263.

O. Dahan.
A. Bura-Rivière (bura-riviere.a@chu-toulouse.fr).
Service de médecine vasculaire, CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dahan O, Bura-Rivière A. Vasoactifs artériels. EMC - Cardiologie 2014;9(4):1-5 [Article 11-917-A-20].

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici